

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Januar 2006 (26.01.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/007734 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 311/08

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000458

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Juli 2004 (19.07.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): CILAG LTD. [CH/CH]; Hochstrasse 201, CH-8502
Schaffhausen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ARSLANTAS, Enver
[DE/DE]; Äschenweg 19, 78454 Konstanz (DE). WEIGL,
Ulrich [DE/DE]; Dr. Hans-Lochmannstrasse 6, 78247
Hilzingen (DE).

(74) Anwalt: BRAUN, André; Reussstrasse 22, CH-4054
Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR OBTAINING PURE TETRAHYDROCANNABINOL

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR GEWINNUNG VON REINEM TETRAHYDROCANNABINOL

(57) Abstract: The invention relates to a method for obtaining pure tetrahydrocannabinol from reaction mixtures containing tetrahydrocannabinol compounds or from raw products containing tetrahydrocannabinol compounds. According to said method, the tetrahydrocannabinol compounds in the reaction mixture or in the raw product are converted into crystallisable derivatives, preferably using a suitable solvent, said derivatives are then crystallised and isolated, and the pure tetrahydrocannabinol compounds are then obtained from the crystallised derivatives. The invention also relates to the use of compounds produced in this way for the production of a medicament for human therapy, and to the medicaments thus produced.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Gewinnung von reinem Tetrahydrocannabinol aus Tetrahydrocannabinol-Verbindungen enthaltenden Reaktionsgemischen oder aus Tetrahydrocannabinol-Verbindungen enthaltendem Rohprodukt, indem man die Tetrahydrocannabinol-Verbindung im Reaktionsgemisch oder im Rohprodukt, vorzugsweise unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels, in ein kristallisierbares Derivat umwandelt, dieses auskristallisiert und isoliert, und anschliessend die reine Tetrahydrocannabinol-Verbindung aus dem kristallisierten Derivat gewinnt; Verwendung der derart hergestellten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments für die Humantherapie; sowie die derart hergestellten Medikamente.

WO 2006/007734 A1

Verfahren zur Gewinnung von reinem Tetrahydrocannabinol

- Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Gewinnung von reinem Tetrahydrocannabinol, insbesondere von reinem Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) und reinem Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), insbesondere von stereospezifisch (enantiomer-)reinem (-) Δ^8 -THC und stereospezifisch (enantiomer-)reinem (-) Δ^9 -THC.
- Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC) und Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) sind bekannte Verbindungen und können zum Beispiel als Extrakt aus der Pflanze Cannabis sativa L. gewonnen werden. Auch chemische Synthesen für diese Verbindungen sind bekannt. In US 3,560,528 ist ein Verfahren zur Herstellung von Δ^8 -THC beschrieben, indem man *trans*-p-Mentha-2,8-dien-1-ol mit 3-n-Pentyl-resorcin (Olivetol) in Gegenwart einer katalytisch wirkenden Verbindung umsetzt. In US 3,668,224 ist die Herstellung von Δ^9 -THC beschrieben, indem man an die Δ^8 -Doppelbindung von Δ^8 -THC beispielsweise Chlorwasserstoff anlagert, wobei sich das Chloratom in 9-Position bindet, und anschliessend Chlorwasserstoff abspaltet, wobei sich Δ^9 -THC bildet.
- Bei der Herstellung von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC geht man in der Regel so vor, dass man Δ^8 -THC und Δ^9 -THC aus dem Reaktionsgemisch mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel isoliert und gegebenenfalls anschliessend das Lösungsmittel entfernt. Derart erhält man Δ^8 -THC bzw. Δ^9 -THC als „Rohprodukt“ in einem Lösungsmittel gelöst oder in öliger Form ohne Lösungsmittel. Diese, Δ^8 -THC bzw. Δ^9 -THC enthaltende, Rohprodukte enthalten als Verunreinigungen vor-

wiegend Edukte und Reaktions-Nebenprodukte (z. B. Isomere), von welchen Δ^8 -THC bzw. Δ^9 -THC abgetrennt werden müssen.

- 5 Gemäss den bekannten Verfahren werden die derart als Rohprodukte hergestellten THC-Verbindungen mittels chromatographischen Methoden und/oder Destillation gereinigt. Diese Methoden sind in der Regel für die Reinigung von THC-Verbindungen im technischen Massstab aber nicht geeignet.
- 10 Die chromatographische Auftrennung erfordert sehr viel Lösungsmittel, dessen anschliessende Entfernung aufwändig ist. Für die destillative Auftrennung wiederum, ist nachteilig, dass die zu trennenden isomeren THC-Verbindungen sich sowohl in ihren Siedepunkten als auch in ihren Polaritäten sehr ähnlich sind, so dass an die Trennleistung
- 15 der Geräte sehr hohe Anforderungen gestellt werden müssen. Dies bedingt einen verminderten Materialdurchsatz, wobei auch bei hoher Trennleistung in grösseren Mengen "Mischfraktionen" anfallen, was die Ausbeute deutlich verringert. Auch haben diese THC-Verbindungen vergleichsweise
- 20 hohe Siedepunkte im Bereich von 150°C bei 0,02 Torr. Für eine Destillation sind deshalb besondere technische Einrichtungen erforderlich. Bedingt durch die hohen Temperaturen findet zudem eine teilweise Zersetzung und/oder Isomerisierung der THC-Verbindungen statt, welche im Bereich
- 25 von 18 Gew.-% im Labormassstab liegt. Bei längeren Aufheizzeiten in grösserem Massstab ist somit eine höhere Zersetzung-/Isomerisierungsrate zu erwarten.
- 30 Es wurde nun gefunden, dass sich Tetrahydrocannabinol-Verbindungen, insbesondere Δ^8 -THC und Δ^9 -THC, direkt im Reaktionsgemisch oder bereits als „Rohprodukt“ vorliegend,

vorzugsweise unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels, in kristallisierbare Derivate umwandeln lassen, welche in sehr reiner Form auskristallisieren, wobei deren Kristallisation und Reinigung technisch einfach durchführ-

5 bar ist. Aus den derart kristallisierten Verbindungen lassen sich die reinen Tetrahydrocannabinol-Verbindungen, insbesondere reines Δ^8 -THC bzw. reines Δ^9 -THC, mit an sich bekannten chemischen Methoden sowie üblicher extraktiver Aufreinigung in sehr hoher Reinheit gewinnen. Die

10 Gewinnung von reinen Tetrahydrocannabinol-Verbindungen, wie reines Δ^8 -THC bzw. Δ^9 -THC, ist derart wesentlich vereinfacht und eine aufwändige chromatographische oder destillative Trennung nicht nötig. Von Vorteil ist auch, dass das erfindungsgemässe Verfahren auf alle entsprechen-

15 den Rohprodukte, unabhängig von der jeweils angewendeten Synthese, einsetzbar ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Gewinnung von reinem Tetrahydrocannabinol aus Tetrahydro-

20 cannabinol-Verbindungen enthaltenden Reaktionsgemischen oder aus Tetrahydrocannabinol-Verbindungen enthaltendem Rohprodukt, dadurch gekennzeichnet, dass man die Tetrahydrocannabinol-Verbindung im Reaktionsgemisch oder im Rohprodukt, vorzugsweise unter Verwendung eines geeigneten

25 Lösungsmittels, in ein kristallisierbares Derivate umwandelt, dieses auskristallisiert und isoliert, und anschliessend die reine Tetrahydrocannabinol-Verbindung aus dem kristallisierten Derivat gewinnt.

30 Die reine Tetrahydrocannabinol-Verbindung fällt dabei als farbloses Öl an, dass beim Erkalten zu einem Glass er-

startet. Weitere Reinigungsschritte, z.B. eine Destillation oder präparative HPLC, sind nicht erforderlich.

Vorzugsweise bedeutet die Tetrahydrocannabinol-Verbindung
5 Δ^8 -THC oder Δ^9 -THC. In diesem Sinne betrifft die vorliegende Erfindung vorzugsweise ein Verfahren zur Gewinnung von reinem Δ^8 -THC oder Δ^9 -THC aus Δ^8 -THC und/oder Δ^9 -THC enthaltendem Reaktionsgemisch oder Rohprodukt, indem man das darin enthaltene Δ^8 -THC oder Δ^9 -THC in ein kristalli-
10 sierbares Derivate umwandelt, dieses auskristallisiert und isoliert, und anschliessend das reine Δ^8 -THC bzw. das reine Δ^9 -THC, aus dem kristallisierten Derivat gewinnt. Bevorzugt ist die Gewinnung von stereospezifisch (enantiomer-)reinem Δ^8 -THC und stereospezifisch (enantiomer-)rei-
15 nem Δ^9 -THC.

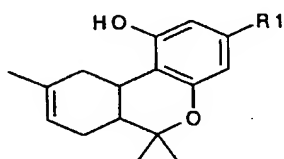
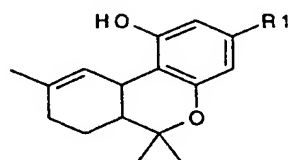
Die vorliegende Erfindung betrifft auch die derart hergestellten reinen Tetrahydrocannabinol-Verbindungen, insbesondere die erfindungsgemäss hergestellten reinen Verbindungen Δ^8 -THC und Δ^9 -THC.
20

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die als Zwischenprodukt verwendeten kristallisierbaren Derivate der Tetrahydrocannabinol-Verbindungen sowie die als Zwischenprodukt
25 verwendeten kristallisierten Derivate der Tetrahydrocannabinol-Verbindungen, insbesondere solche von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC.

Die vorliegende Erfindung betrifft im weiteren auch die
30 Verwendung der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen für die Herstellung eines Medikaments für die Humantherapie und die derart hergestellten Medikamente.

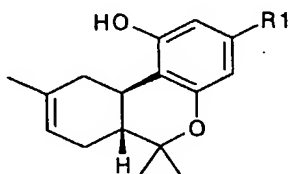
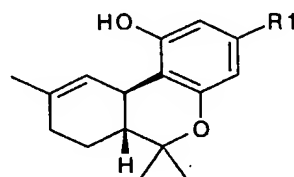
Unter der Bezeichnung „Tetrahydrocannabinol-Verbindungen“ sind Verbindungen der folgenden Formeln (I) und (IA) zu verstehen:

5

 Δ^8 -THC-Verbindungen (I) Δ^9 -THC-Verbindungen (IA)

worin R_1 Wasserstoff, Chlor, (C_{1-10}) -Alkyl, vorzugsweise
10 $n-C_5H_{11}$ bedeutet.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formeln (I') und (I'A):

15 Δ^8 -THC-Verbindungen (I') Δ^9 -THC-Verbindungen (I'A)

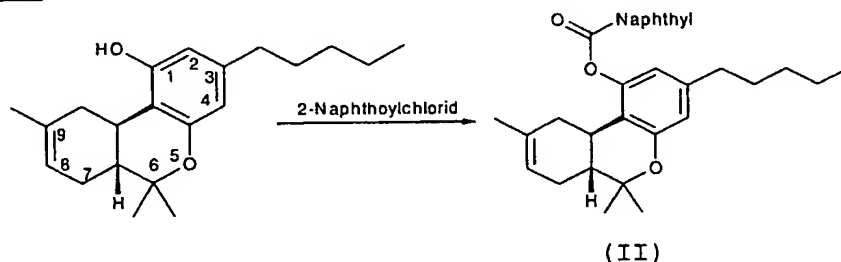
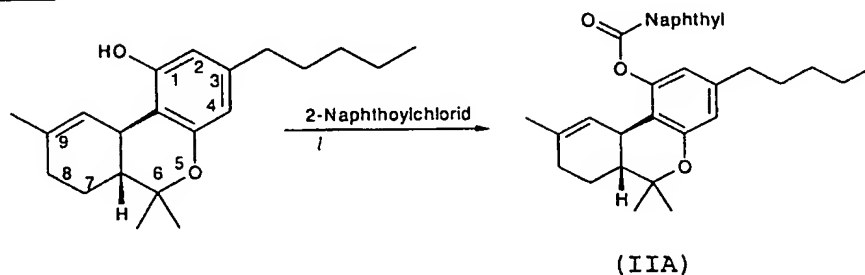
worin R_1 die vorgehend angegebenen Bedeutungen hat.

Die Synthese von kristallisierbaren Derivaten von Tetra-
20 hydrocannabinol-Verbindungen ist im Folgenden am Beispiel
von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC beschrieben. Die Beschreibung bein-
hält aber analogerweise andere bekannte Tetrahydro-
cannabinol-Verbindungen.

25 Kristallisierbare Derivate von Tetrahydrocannabinol-Ver-
bindungen, welche in nahezu quantitativer Ausbeute herge-

stellt und aus Lösungen kristallisiert werden können, sind beispielsweise der 2-Naphthoyl-Ester von Δ^8 -THC der Formel (II) und der 2-Naphthoyl-Ester von Δ^9 -THC, der Formel (IIA):

5

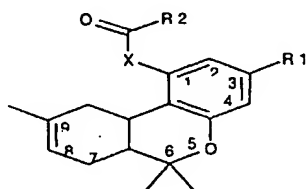
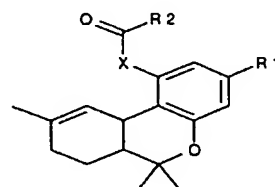
 Δ^8 -THC:10 Δ^9 -THC:

Dabei kann der Naphthoylrest substituiert sein, beispielsweise durch Nitro-, Brom oder Methylgruppen, vorzugsweise in Position 5 oder 8. Gegebenenfalls können auch die entsprechenden substituierten 1-Naphtoyl-Verbindungen vorliegen. Entsprechend sind auch die als Amid gebundene Naphthylreste sowie polyzyklische Carbonsäurederivate, beispielsweise Derivate der 9-Anthracencarbonsäure oder 9-Phenanthrencarbonsäure, gegebenenfalls analog zu den Naphthoylderivaten substituiert, kristallisierbar.

Geeignet für die Ausführung des erfindungsgemässen Verfahrens sind auch Ester und Amidverbindungen von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC, welche im Ester- bzw. Amidsubstituent eine zur Salzbildung befähigte Gruppe enthalten, wie beispielsweise
 5 eine Carboxylgruppe oder eine Amingruppierung.

Die im erfindungsgemässen Verfahren verwendbaren kristallisierbaren Tetrahydrocannabinol-Verbindungen werden durch die folgenden Formeln (III) und (IIIA) umfasst:

10

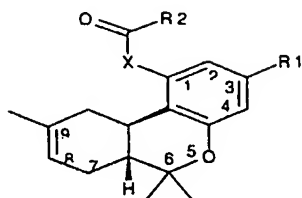
 Δ^8 -Verbindung (III) Δ^9 -Verbindung (IIIA)

worin

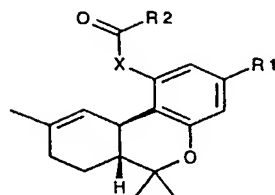
- 15 R_1 Wasserstoff, Chlor, (C_{1-10}) -Alkyl, vorzugsweise $n-C_5H_{11}$;
 X -O- oder -NH-, vorzugsweise -O- (Sauerstoff); und
 R_2 einen gegebenenfalls substituierten alifatischen oder aromatischen Rest, welcher gegebenenfalls einen zur Salz-
 20 bildung befähigten Substituenten trägt; oder einen heterocyclischen Rest, der gegebenenfalls selbst zur Salzbildung befähigt ist und/oder gegebenenfalls einen zur Salzbildung befähigten Substituenten trägt; oder einen Rest einer alifatischen oder aromatischen mehrbasischen Säure, vorzugs-
 25 weise eine zweibasischen Säure, wobei die nicht an das THC-Derivat gebundene Säuregruppe vorzugsweise einen zur Salzbildung befähigten Rest bildet oder mit einem solchen verbunden ist oder die Verbindung ein Salz darstellt.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formeln (III') und (III'A):

5



Δ^8 -Verbindung (III')



Δ^9 -Verbindung (III'A)

10 worin die Substituenten die oben angegebenen Bedeutungen haben.

R_1 als (C_{1-10}) -Alkyl, bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, vorzugsweise $n-C_5H_{11}$.

15 R_2 als alifatischer Rest, welcher vorzugsweise einen zur Salzbildung befähigten Rest trägt, bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls entsprechend substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Benzyl, Aminobenzyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

20

R_2 als aromatischer Rest, welcher gegebenenfalls einen zur Salzbildung befähigten Substituenten trägt, bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls durch Nitro, Halogen, Methyl oder Sulfonyl substituiertes Phenyl oder gegebenenfalls durch
25 Nitro, Halogen, Methyl oder Sulfonyl substituiertes Naphthyl, vorzugsweise unsubstituiertes Naphthyl.

R₂ als heterocyclischer Rest, der gegebenenfalls selbst zur Salzbildung befähigt ist und/oder gegebenenfalls einen zur Salzbildung befähigten Substituenten trägt, ist beispielsweise 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, die entsprechenden Picolin-, Pyrazin-, Pyrazol-, Pyrrol- oder Indolderivate, vorzugsweise Substituenten, die sich von Pyridincarbonsäure oder Pyridindicarbonsäure ableiten.

R₂ als Rest einer alifatischen mehrbasischen Säure, vorzugsweise einer zweibasischen gesättigten oder ungesättigten Säure, bedeutet vorzugsweise einen Rest einer Säure der Formel $-O(O)C-(CH_2)_n-C(O)OH$, oder $-O(O)C-CH=CH-C(O)OH$, z.B. den Rest von Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Äpfelsäure und analoger Säuren, wobei die nicht an das THC-Derivat gebundene Säuregruppe gegebenenfalls mit einem zur Salzbildung befähigten Rest bildet oder mit einem solchen verbunden ist. R₂ kann beispielsweise auch Asparagin [$-O(O)C-CH(NH_2)-CH_2CONH_2$] oder Asparaginsäure [$-O(O)C-CH(NH_2)CH_2-C(O)OH$] bedeuten.

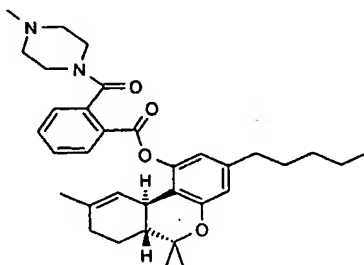
R₂ als Rest einer aromatischen Di- oder Polycarbonsäure, bedeutet vorzugsweise den Rest von Phthalsäure oder Terephthalsäure, wobei die nicht an das THC-Derivat gebundene Säuregruppe gegebenenfalls mit einem zur Salzbildung befähigten Rest verbunden ist.

So kann die nicht an das THC-Derivat gebundene Säuregruppe beispielsweise mit einem Diamin mittels einer amidischen Bindung verknüpft sein. Derart kann eine Salzbildung mit dem zur Salzbildung befähigten Rest bzw. mit dem Diaminrest erfolgen und beispielsweise das entsprechende Hydro-

chlorid oder Hydrobromid, Nitrat, Oxalat oder Salze mit Methylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Benzolsulfonsäure, gebildet werden.

- 5 So kann beispielsweise das folgende Δ^9 -THC-Derivat, als Base oder als Salz, hergestellt und in reiner Form kristallisiert werden, wobei anschliessend mit an sich bekannter Hydrolyse das reine Δ^9 -THC aus dem Derivat zurück gewonnen kann:

10



- In diesem Sinne sind die folgenden Derivate von Tetrahydrocannabinol-Verbindungen, vorzugsweise von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC, bevorzugt: Ester mit 1-Naphthoesäure, 2-Naphthoesäure, mit 1-Naphthylelessigsäure oder mit 2-Naphthylelessigsäure, wobei deren Naphthalinrest gegebenenfalls substituiert ist. Solche Substituenten sind vorzugsweise Brom, Nitro, Methyl, vorzugsweise in 5- oder 8-Stellung.

20

- Bevorzugt sind auch Esterderivate von Tetrahydrocannabinol-Verbindungen, vorzugsweise von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC, mit polycyclischen Carbonsäuren, wie 9-Anthracencarbonsäure oder 9-Phenanthrencarbonsäure, deren Anthracenrest bzw. Phenanthrenrest gegebenenfalls substituiert ist. Insbeson-

25

dere bevorzugt sind Esterderivate mit 1-Naphthoesäure oder 2-Naphthoesäureester, besonders 2-Naphthoesäureester.

Bevorzugt sind auch Salze von Esterderivaten von Tetra-
5 hydrocannabinol-Verbindungen, vorzugsweise von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC, mit Dicarbonsäuren wie Phthalsäure, Terephthalsäure oder Oxalsäure mit einem geeigneten Gegenion als Kation, wobei dieses Kation vorzugsweise ein Alkali- oder Erdalkaliion, vorzugsweise Na^+ , K^+ , Ca^{+2} oder Mg^{+2} oder Am-
10 monium oder ein primäres sekundäres oder tertiäres Ammoniumion, darstellt. Geeignete Ammoniumionen sind beispielsweise die Kationen der folgenden Amine: Dibenzylamin, tert-Butylamin, Cholin, Trishydroxymethylamin, Ethylen-
diamin.

15 Bevorzugt sind auch Salze von Esterderivaten von Tetrahydrocannabinol-Verbindungen, vorzugsweise von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC, mit Dicarbonsäuren wie Phthalsäure, Terephthalsäure oder Oxalsäure, welche an der freien (nicht an das
20 THC-Derivat gebundenen) Carboxylgruppe mit einem Diamin, vorzugsweise mit Piperazin oder N-Methylpiperazin, über eine amidische Bindung verknüpft sind, sowie das Salz vorzugsweise als Hydrochlorid, Hydrobromid, Nitrat, Oxalat, Tosylat, Mesylat, oder Besylat, vorliegt. Bevorzugt ist
25 das entsprechende N-Methylpiperazinderivat der Phthalsäure als Hydrochlorid.

Für die Herstellung der Tetrahydrocannabinol-Verbindungen geht man z.B. so vor, dass man Olivetol mit Menthadienol
30 [(+)-p-Mentha-2,8-dien-1-ol] in Gegenwart eines sauren Katalysators, bevorzugt p-Toluolsulfonsäure oder $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise höher als 50°C

($>50^{\circ}\text{C}$), vorzugsweise höher als 80°C ($>80^{\circ}\text{C}$), in einem nicht reaktiven organischen Lösungsmittel, z.B. in Toluol, zu Δ^8 -THC umgesetzt (oder Δ^9 -THC bei $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Nach dem Waschen des Reaktionsgemisches mit wässriger Puffer-Lösung und Aufkonzentrieren der Toluolphase wird rohes Δ^8 -THC (oder Δ^9 -THC bei $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) mit 50-55% Reinheit erhalten. Der Schutz von allfälligen reaktiven Gruppen ist nicht erforderlich (Literatur: Petrzilka, Helvetica Chimica Acta 1969, 52, 1102; Radzan, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 5860, oben zitierte Patentliteratur).

Für die Herstellung des Derivats, beispielsweise des Δ^8 -THC-Naphthoylesters, wird das rohe Δ^8 -THC in einem mit Wasser nicht mischbaren aprotischen Lösungsmittel gelöst und mit einem gewünschten Naphthoylsäurechlorid unter Verwendung einer Base, bevorzugt eines tertiären Amins, bei $0-100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt $20-25^{\circ}\text{C}$ zum Ester umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit wässriger Puffer-Lösung gewaschen. Durch Zugabe von Methanol oder eines anderen geeigneten Alkohols wird der Δ^8 -THC-Naphthoylester aus dem Lösungsmittel ausgefällt. Der rohe Δ^8 -THC-Naphthoylester kann aus einer Auswahl von organischem Lösungsmitteln umkristallisiert werden (z. B. Acetonitril).

Für die Zurückgewinnung von Δ^8 -THC aus dem Δ^8 -THC-Naphthoylester wird Letzterer bei $0-100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei Raumtemperatur, in einem Gemisch von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln (z.B. THF und/oder Alkoholen und/oder Aceton) und Wasser mit einer in diesem Lösungsmittelgemisch löslichen starken Base (z.B. Natriumhydroxid oder Diethylamin), bevorzugt Hydroxydbasen, verseift. Nach

dem Neutralisieren mit Säure wird das organische Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert und der wässrig-ölige Rückstand wird mit einem nicht wassermischbaren Lösungsmittel (z.B. einem Kohlenwasserstoff) extrahiert. Nach dem Eindampfen der organischen Phase wird das Δ^8 -THC erhalten.

Für die Herstellung von rohem Δ^9 -THC wird vorzugsweise Δ^8 -THC in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z.B. Ethylacetat, gelöst. Durch Einleiten von HCl-Gas wird die Reaktionsmischung mit HCl gesättigt. Dazu wird eine Lewissäure, z.B. Zinkchlorid, gegeben und das Reaktionsgemisch bei 0-50°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch zuerst mit Wasser und dann mit wässriger Puffer-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand wird in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z.B. in Toluol, gelöst. Dazu wird ein Überschuss einer Lösung eines Alkoholates im entsprechenden Lösungsmittel, z.B. in Toluol, hinzu gegeben und das Reaktionsgemisch wird erwärmt, bis die Eliminierung von HCl vollständig ist. Das Reaktionsgemisch wird abgepuffert und wässrig aufgearbeitet. Nach dem Eindampfen der organischen Phase wird das rohe Δ^9 -THC erhalten (Literatur: Petrzilka, Helvetica Chimica Acta 1969, 52, 1102).

Für die Herstellung von rohem Δ^9 -THC-Naphthoylester wird das rohe Δ^9 -THC in einem unpolarem aprotischen organischen Lösungsmittel gelöst und in Gegenwart von Aminbasen mit den entsprechenden Naphthoylsäurechlorid-Derivaten bei 0-100°C, bevorzugt bei Raumtemperatur, verestert. Nach vollständigem Umsatz wird der entstandene Niederschlag

abfiltriert und das Filtrat mit Puffer-Lösung gewaschen.
Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand in
einem geeigneten Lösungsmittel unter Erwärmen, z.B. in
Acetonitril, gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert der Δ^9 -
5 THC-Naphthoylester und wird abfiltriert.

Zur Anreicherung von Δ^9 -THC-Naphthoylester wird der rohe
 Δ^9 -THC-Naphthoylester (enthält <5% Δ^8 -THC-Naphthoylester)
in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. THF,
10 gelöst. Durch Zugabe eines geeigneten Alkohols wird der
angereicherte Δ^9 -THC-Naphthoylester (Reduktion des Δ^8 -THC-
Naphthoylester um 25-90%, in der Regel um ca. 50%) ausge-
fällt.

15 Zur Zurückgewinnung von Δ^9 -THC aus dem Δ^9 -THC-Naphthoylester wird Letzterer in einem geeigneten Lösungsmittel,
z.B. THF, sowie zumindest in einem Äquivalent Wasser, ge-
löst, mit einer darin löslichen starken Base, z.B. einem
Diamin, versetzt und bei 0-100°C, bevorzugt bei Raumtempe-
20 ratur gerührt, bis die Esterspaltung vollständig ist. Dann
wird wenig Wasser zugegeben und das Δ^9 -THC mit einem unpo-
laren organischen Lösungsmittel, gegebenenfalls nach vor-
gängiger Abdestillation des für die Esterspaltung einge-
setzten Lösungsmittels, extrahiert. Die organische Phase
25 wird eingedampft und am Hochvakuum getrocknet.

Die Herstellung der THC-Verbindungen ist an sich weitge-
hend aus der Literatur bekannt. Die Esterbildung kann nach
an sich bekannten analogen Verfahrensbedingungen für die
30 Umsetzung eines Alkohols mit einem Säurechlorid oder gege-
benenfalls einem anderen aktivierten Säurederivat (Anhyd-

rid, Bromid) unter Basenzugabe vorgenommen werden. Die Basenwahl ist weitgehend beliebig und aus anlogem Verfahren bekannt. Als Lösungsmittel kommen alle aprotischen Lösungsmittel in Betracht. Temperaturen im Bereich der Schmelz- bis Siedepunkte der Lösungsmittel sind prinzipiell möglich (bis mindestens 100°C).

Die THC-Ester können in geeigneten Lösungsmitteln oder Kombinationen von Lösungsmittel/Antilösungsmittel kristallisiert/umkristallisiert werden. Die Lösungsmittel sind Substanz-abhängig. Grundsätzlich eignen sich als Lösungsmittel aprotische Lösungsmittel, bevorzugt polare aprotische Lösungsmittel (z.B. THF, Acetonitril, Aceton).

Als Antilösungsmittel eignen sich insbesondere Alkohole, z.B. polare Alkohole, wie Methanol oder Ethanol oder höhere (unpolare und polare) Alkohole, und gegebenenfalls (sofern mit dem Lösungsmittel mischbar) auch Wasser.

Zum Lösen der Verbindungen sind höhere Temperaturen bevorzugt, beispielsweise die Siedetemperatur des Lösungsmittels. Für die Kristallisation bevorzugt sind Temperaturen unter 30°C (<30°C). Isomere können durch die Kristallisation und Umkristallisation angereichert werden.

Die Esterspaltung erfolgt nach dem an sich bekannten Verfahren des Umsatzes eines Esters und Wasser mit einer starken Base (pH>10, bevorzugt bei pH>12). Als Basen eignen sich anorganische Basen (sofern im gewählten Lösungsmittel löslich) oder Amine. Aufgrund des erforderlichen pH-Wertes sind stärkere Amine wie Diamine bevorzugt. Als

Lösungsmittel kommen alle Lösungsmittel in Betracht, in denen sich Ester, Base und zumindest geringe Mengen an Wasser lösen und die sich im gewählten System inert verhalten. Bevorzugt sind mit Wasser mischbare Lösungsmittel, wie Alkohole, THF oder Acetonitril oder schlecht wassermischbare Lösungsmittel mit gewisser Restpolarität (z.B. Ether, Dichlormethan, Toluol). Temperaturen im Bereich vom Schmelzpunkt bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels sind prinzipiell möglich (bis mindestens 100°C).

10

Die THC-Verbindungen werden aufgereinigt, indem diese in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel aufgenommen werden (entweder direkt aus der Esterspaltung, oder, falls das dort verwendete Lösungsmittel wasserlöslich ist, durch Einengen des Ansatzes, gegebenenfalls nach Neutralisieren, und Zugabe eines nicht wassermischbaren Lösungsmittels) gegebenenfalls unter Zugabe von Wasser. Dann werden die Verunreinigungen (Base für Esterspaltung, Säure für Neutralisation, Naphthoesäureanion) in die wässrige Phase extrahiert. Für die Aufreinigung wird ein Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel bevorzugt, da dadurch die Abtrennung der Verunreinigungen effektiver ist. Die organische Phase wird dann eingeengt und im Vakuum vom Extraktionslösungsmittel getrocknet.

25

Die vorgehend Angaben gelten für die Synthese von THC-Estern einfacher Säuren. Bei der Synthese von THC-Estern mit Disäuren oder deren Derivaten muss noch ein Gegenion für die Fällung zugegeben werden, wobei die Bedingungen unkritisch und aus analogen Reaktionen bekannt sind, sowie die Lösungsmittel gegebenenfalls angepasst werden, wie solche vorgehend im Text erwähnt sind. Dabei können

30

Alkohole von Nichtlösungsmitteln zu Lösungsmitteln werden.

Erfindungsgemäss müssen nicht alle Rohprodukte, wie vorgehend beschrieben, isoliert werden. Manche der Verfahrensschritte lassen sich (abhängig vom Esterderivat und vom Lösungsmittel) als "one-pot"-Stufen durchführen. So beispielsweise entfällt die Destillation des Lösungsmittels nach der Esterspaltung, wenn für diese ein nicht wasser-
mischbares Lösungsmittel verwendet wird. Die Mutterlaugen können rezykliert werden, beispielsweise durch eine erneute Sequenz der Addition von HCl und Eliminierung wie vorgehend beschrieben.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1 [Herstellung von $(-)-\Delta^8$ -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol-(2-naphthoyl)ester (Δ^8 -2-Napht.)]

A) Herstellung von Δ^8 -THC:

Zu einer gerührten Mischung aus 26,5 g (0,140 mol) Olivetol und 4,0 g (0,02 mol) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat in 650 g Toluol werden bei 85°C Innentemperatur 24,2 g (0,154 mol) *trans-p*-Mentha-(2,8)-dien-1-ol zugetropft.

Nach insgesamt 2,5 Stunden lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, die Reaktionsmischung wird mit 300 ml halbgesättigter NaHCO₃-Lösung, dann mit 150 ml Wasser und mit 150 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält ein bräunliches Öl (49,8 g), welches gaschromatographisch zu 52% aus Δ^8 -THC besteht.

B) Herstellung von kristallinem Δ^8 -2-Napht.:

22,8 g des unter Abschnitt A) hergestelltem Rohprodukt
(0,038 mol Δ^8 -THC) werden in 300 ml Essigester gelöst und
unter Rühren mit 19,2 g (0,10 mol) 2-Naphtoylchlorid sowie
5 16 ml (0,12 mol) Triethylamin versetzt. Nach zwei Stunden
Rühren bei Raumtemperatur (RT) gibt man 300 ml Wasser dazu
und wäscht die separierte organische Phase mit 400 ml
verdünnter NaHCO_3 -Lösung und schließlich mit 200 ml
Wasser. Die organische Phase wird auf ein Drittel ihres
10 Volumens eingeengt und unter Rühren mit 200 ml Methanol
versetzt. Es setzt sofort eine Kristallisation ein. Nach
16 Stunden Rühren bei RT wird der Niederschlag abgesaugt
und mit Methanol nachgeschlämmt. Nach der Filtration
erhält man (-)- Δ^8 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol-(2-
15 naphthoyl)ester (15,1 g, 32,2 mmol; 43% bezogen auf
Olivetol) als farbloses Kristallpulver.

Beispiel 2 [Herstellung von (-)- Δ^8 -6a,10a-trans-Tetra-
hydrocannabinol (Δ^8 -THC)]:

20

Zu 15,43 g (33 mmol) von in Beispiel 1 hergestelltem
(-)- Δ^8 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol-(2-naphthoyl)-
ester in 150 ml THF und 25 ml Methanol werden unter Argon
22 ml einer 2 N wässrigen NaOH-Lösung zugegeben. Nach
25 einigen Stunden kräftigem Rühren werden weitere 25 ml 1 N
NaOH zugegeben. Nach insgesamt 24 Stunden wird zur
Aufarbeitung mit 2,0 g (33 mmol) Eisessig versetzt und die
Reaktionsmischung wird eingeengt. Der wässrige Rückstand
wird mit 140 ml Wasser aufgenommen und mit 100 ml und 50
30 ml MTBE (Methyl tert.-butylether) extrahiert, die
organische Phase wird mit halbgesättigter NaHCO_3 -Lösung
(je 100 ml) 4-5 mal extrahiert und zum Schluss mit

gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen über MgSO_4 und Evaporieren des Lösungsmittels ergeben ca. 10,7 g bernsteinfarbenes Öl (GC: > 95% Δ^8 -THC).

5

Beispiel 3 [Herstellung von (-)- Δ^9 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)]:

- 10 A) Herstellung von (-)-9-Chlor-6a,10a-trans-hexahydrocannabinol (THC-HCl):
- 10,7 g des in Beispiel 2 hergestellten (-)- Δ^8 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol werden mit 2,90 g Zinkchlorid und 95 g kaltem 30% HCl in Essigester versetzt und unter
- 15 kräftigem Rühren auf RT aufgewärmt. Nach 36 Stunden werden 100 ml Essigester und 200 ml Eiswasser hinzugegeben, die organische Phase mit 200 ml Wasser und 7 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung sowie 100 ml Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen (Na_2SO_4) und Ein-
- 20 engen/Koevaporieren mit 3 mal 15 ml MTBE (Methyl tert.-butylether) ergibt THC-HCl (12,42 g) als dunkles Öl.

B) Herstellung von (-)- Δ^9 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC):

- 25 5,74 g des in Abschnitt A) hergestellten Produkts (-)-9-Chlor-6a,10a-trans-hexahydrocannabinol (THC-HCl) in 50 ml MTBE (Methyl tert.-butylether) werden unter Argon und bei RT zu 25 ml einer 1,7 N K-tert.-Pentylat-Lösung (in Toluol) in 30 ml MTBE zugetropft. Nach insgesamt einer
- 30 Stunde wird für 20-25 Minuten auf Rückfluss erhitzt, danach abgekühlt, mit 100 ml MTBE versetzt und mit 100 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und 2 ml Eisessig

ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Es werden 4,85 g eines bernsteinfarbenen Öls mit folgender Zusammensetzung [gaschromatische Analyse (GC)] erhalten: Δ⁹-THC: 87,6%, Δ⁸-THC: 4,7%, iso-THC: 5,4%

Beispiel 4 [Herstellung von (-)-Δ⁹-6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol-(2-naphthoyl)ester (Δ⁹-2-Napht.)]:

Zu 5,90 g des in Beispiel 3 hergestellten Δ⁹-THC (86%ig / 16,1 mmol) und 3,0 ml Triethylamin (22 mmol) in 50 ml Essigester werden unter Argon 3,95 g (21 mmol) 2-Naphthoylchlorid in 30 ml Essigester zugetropft. Nach 8 Stunden Rühren bei RT wird mit 50 ml Wasser, mit 50 ml halbgesättigter NaHCO₃-Lösung und mit 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand aus 20 ml Aceton und 40 ml Methanol kristallisiert. Es bilden sich 5,66 g farblose Kristalle, die aus Aceton und Methanol umkristallisiert werden, so dass 4,47 g (9,5 mmol, 59%) (-)-Δ⁹-6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol-(2-naphthoyl)ester als weisses Kristallpulver erhalten wird.

Beispiel 5 [Herstellung von (-)-Δ⁹-6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol (Δ⁹-THC)]:

25

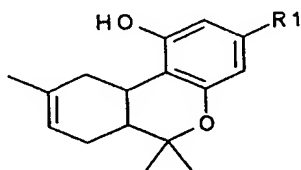
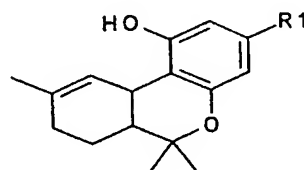
0,50 g (1.07 mmol) des in Beispiel 4 hergestellten (-)-Δ⁹-6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol-(2-naphthoyl)ester werden in 5 ml THF und 0,7 ml MeOH gelöst, und 0,7 ml 2 N NaOH werden unter Argon zugegeben. Nach 2 Stunden Rühren werden weitere 0,7 ml 1 N NaOH zugegeben. Nach insgesamt 9 Stunden wird mit 20 ml MTBE und mit 20 ml halbgesättigter NaHCO₃-Lösung sowie 0.18 ml Eisessig versetzt. Die

organische Phase wird 4-5 mal mit NaHCO_3 -Lösung und einmal mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Man erhält 0,305 g (0,97 mmol) (-)- Δ^9 -6a,10a-trans-Tetrahydrocannabinol als ein gelbliches Öl;

5 GC: Δ^9 -THC > 99%, Δ^8 -THC < 1,0%.

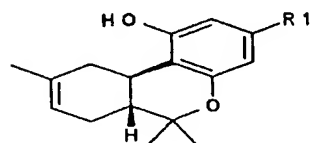
Patentansprüche

1. Verfahren zur Gewinnung von reinem Tetrahydrocannabinol aus Tetrahydrocannabinol-Verbindungen enthaltenden Reaktionsgemischen oder aus Tetrahydrocannabinol-Verbindungen enthaltendem Rohprodukt, dadurch gekennzeichnet, dass man die Tetrahydrocannabinol-Verbindung im Reaktionsgemisch oder im Rohprodukt, vorzugsweise unter Verwendung eines geeigneten Lösungsmittels, in ein kristallisierbares Derivat umwandelt, dieses auskristallisiert und isoliert, und anschliessend die reine Tetrahydrocannabinol-Verbindung aus dem kristallisierten Derivat gewinnt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man reines Δ^8 -THC oder Δ^9 -THC aus Δ^8 -THC und/oder Δ^9 -THC enthaltendem Reaktionsgemisch oder Rohprodukt, gewinnt, vorzugsweise stereospezifisch (enantiomer-)reines Δ^8 -THC und stereospezifisch (enantiomer-)reines Δ^9 -THC.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der folgenden Formeln (I) und (IA) herstellt:

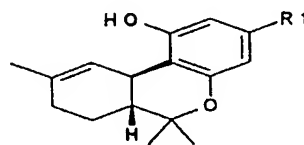
25 Δ^8 -THC-Verbindungen (I) Δ^9 -THC-Verbindungen (IA)

worin R_1 Wasserstoff, Chlor, (C_1-10) -Alkyl, vorzugsweise $n-C_5H_{11}$ bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formeln (I') und (I'A):



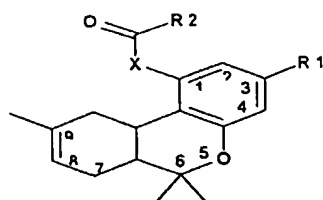
5 Δ^8 -THC-Verbindungen (I')



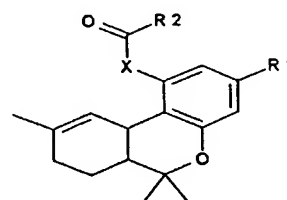
Δ^9 -THC-Verbindungen (I'A)

herstellt, worin R_1 die Bedeutungen nach Anspruch 3 hat.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Tetrahydrocannabinol-Verbindung im Reaktionsgemisch oder im Rohprodukt in ein kristallisierbares Derivat der Formel (III) und (IIIA):



15 Δ^8 -Verbindung (III)



Δ^9 -Verbindung (IIIA)

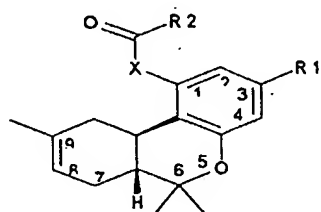
umwandelt, worin

R_1 Wasserstoff, Chlor, (C_{1-10}) -Alkyl, vorzugsweise $n-C_5H_{11}$;

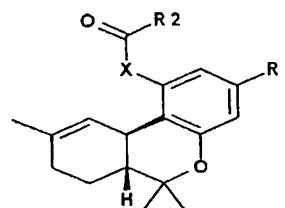
20 X -O- oder -NH-, vorzugsweise -O- (Sauerstoff); und
 R_2 einen gegebenenfalls substituierten alifatischen oder aromatischen Rest, welcher gegebenenfalls einen zur Salzbildung befähigten Substituenten trägt; oder einen heterocyclischen Rest, der gegebenenfalls selbst zur Salzbildung
 25 befähigt ist und/oder gegebenenfalls einen zur Salzbildung befähigten Substituenten trägt; oder einen Rest einer ali-

fatischen oder aromatischen mehrbasischen Säure, vorzugsweise eine zweibasischen Säure, wobei die nicht an das THC-Derivat gebundene Säuregruppe vorzugsweise einen zur Salzbildung befähigten Rest bildet oder mit einem solchen verbunden ist oder die Verbindung ein Salz darstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Tetrahydrocannabinol-Verbindung im Reaktionsgemisch oder im Rohprodukt in ein kristallisierbares Derivat der Formel (III') und (III'A):



Δ^8 -Verbindung (III')



Δ^9 -Verbindung (III'A)

umwandelt, worin die Substituenten die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen haben.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 3-6, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 (C_{1-10})-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, $n-C_5H_{11}$, vorzugsweise $n-C_5H_{11}$, bedeutet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-7, dadurch gekennzeichnet, dass R_2 die folgenden Bedeutungen hat:

- R_2 bedeutet einen alifatischen Rest, welcher vorzugsweise einen zur Salzbildung befähigten Rest trägt, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes

Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Benzyl, Aminobenzyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl; oder

- R₂ bedeutet einen aromatischen Rest, welcher gegebenenfalls einen zur Salzbildung befähigten Substituenten trägt, vorzugsweise gegebenenfalls durch Nitro, Halogen, Methyl oder Sulfonyl substituiertes Phenyl, oder gegebenenfalls durch Nitro, Halogen, Methyl oder Sulfonyl substituiertes Naphthyl, vorzugsweise unsubstituiertes Naphthyl.

10

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-7, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ die folgenden Bedeutungen hat:

- R₂ bedeutet einen heterocyclischen Rest, der gegebenenfalls selbst zur Salzbildung befähigt ist und/oder gegebenenfalls einen zur Salzbildung befähigten Substituenten trägt, vorzugsweise 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, die entsprechenden Picolin-, Pyrazin-, Pyrazol-, Pyrrol- oder Indolderivate, vorzugsweise Substituenten, die sich von Pyridincarbonsäure oder Pyridindicarbonsäure ableiten.

20

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-7, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ die folgenden Bedeutungen hat:

- R₂ bedeutet eine alifatischen mehrbasischen Säure, vorzugsweise eine zweibasische gesättigte oder ungesättigte Säure, vorzugsweise einen Rest einer Säure der Formel $-O(O)C-(CH_2)_n-C(O)OH$, oder $-O(O)C-CH=CH-C(O)OH$, vorzugsweise den Rest von Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Äpfelsäure und analoger Säuren, wobei die nicht an das THC-Derivat gebundene Säuregruppe gegebenenfalls mit einen zur Salzbildung befähigten

30

Rest bildet oder mit einem solchen verbunden ist oder Asparagin oder Asparaginsäure; oder

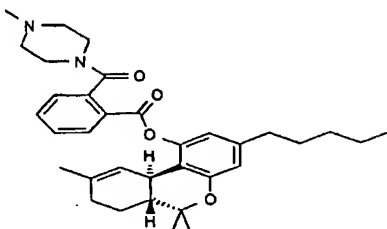
- R₂ bedeutet eine aromatische Di- oder Polycarbonsäure, vorzugsweise den Rest von Phthalsäure oder Terephthalsäure, wobei die nicht an das THC-Derivat gebundene Säuregruppe gegebenenfalls mit einem zur Salzbildung befähigten Rest verbunden ist.

11. Verfahren nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, dass die nicht an das THC-Derivat gebundene Säuregruppe mit einem Diamin mittels einer amidischen Bindung verknüpft ist und der Diaminrest ein Salz bildet, vorzugsweise ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Nitrat, Oxalat oder ein Salz mit Methylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Benzolsulfonsäure.

12. Kristallisierbare Verbindungen der Formeln (III) und (IIIA) nach Anspruch 5 sowie die kristallisierbaren Verbindungen der Formeln (III') und (III'A) nach Anspruch 6, worin R₁ eine der Bedeutungen nach Anspruch 5 oder 7; und R₂ eine der Bedeutungen nach einem der Ansprüche 5 und 8-11, haben, sowie pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen.

13. Kristallisierbare Verbindungen der Formeln (III') und (III'A) nach Anspruch 6, worin R₁ n-C₅H₁₁; X Sauerstoff und R₂ gegebenenfalls substituiertes Naphthyl, vorzugsweise Naphthyl, bedeuten.

14. Kristallisierbare Verbindungen nach Anspruch 12, als Base und in Salzform, der Formel:



5

15. Kristallisierbare Δ^8 -THC und Δ^9 -THC-Verbindungen nach Anspruch 12, welche die folgenden Verbindungen darstellen: Ester mit 1-Naphthoesäure, 2-Naphthoesäure, 1-Naphthyl-essigsäure oder 2-Naphthylessigsäure, wobei deren Naphthalinrest gegebenenfalls mit Brom, Nitro, Methyl, vorzugsweise in 5- oder 8-Stellung substituiert ist.

16. Kristallisierbare Δ^8 -THC und Δ^9 -THC-Verbindungen nach Anspruch 12, welche die folgende Verbindungen darstellen: Esterderivate von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC mit polycyclischen Carbonsäuren, vorzugsweise mit 9-Anthracencarbonsäure oder 9-Phenanthrencarbonsäure, deren Anthracenrest bzw. Phenanthrenrest gegebenenfalls substituiert ist, vorzugsweise Esterderivate mit 1-Naphthoesäure oder 2-Naphthoesäure-ester, insbesondere mit 2-Naphthoesäureester.

17. Kristallisierbare Δ^8 -THC und Δ^9 -THC-Verbindungen nach Anspruch 12, welche die folgende Verbindungen darstellen: Salze von Esterderivaten von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC-Verbindungen, vorzugsweise mit Dicarbonsäuren, vorzugsweise mit Phthalsäure, Terephthalsäure oder Oxalsäure, mit einem geeigneten Gegenion als Kation, wobei dieses Kation

vorzugsweise ein Alkali- oder Erdalkaliion, vorzugsweise Na^+ , K^+ , Ca^{+2} oder Mg^{+2} oder Ammonium oder ein primäres sekundäres oder tertiäres Ammoniumion; vorzugsweise ein Kation von Dibenzylamin, tert-Butylamin, Cholin, Tris-
5 hydroxymethylamin oder Ethylendiamin.

18. Kristallisierbare Δ^8 -THC und Δ^9 -THC-Verbindungen nach Anspruch 12, welche die folgende Verbindungen darstellen: Salze von Esterderivaten von Δ^8 -THC und Δ^9 -THC, mit Dicarbonsäuren, vorzugsweise Phthalsäure, Terephthalsäure oder
10 Oxalsäure, welche an der freien, nicht an das THC-Derivat gebundenen, Carboxylgruppe mit einem Diamin, vorzugsweise mit Piperazin oder N-Methylpiperazin, über eine amidische Bindung verknüpft sind, sowie das Salz vorzugsweise als
15 Hydrochlorid, Hydrobromid, Nitrat, Oxalat, Tosylat, Mesylat, oder Besylat, vorliegt, vorzugsweise als N-Methylpiperazinderivat der Phthalsäure als Hydrochlorid.

19. Die reinen kristallisierbaren sowie die kristallisierten Tetrahydrocannabinol-Verbindungen, vorzugsweise
20 die reinen Δ^8 -THC und Δ^9 -THC-Verbindungen, hergestellt nach einem der Ansprüche 1-11.

20. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche
25 1-4 für die Herstellung eines Medikaments für die Humantherapie.

21. Die nach Anspruch 20 hergestellten Medikamente.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2004/000458

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C070311/80

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/043946 A (MALLINCKRODT INC; DUCHEK, JOHN, R) 27 May 2004 (2004-05-27) claim 18; examples 1-11,13	1-11,20, 21
X	US 3 941 782 A (HARRIS ET AL) 2 March 1976 (1976-03-02) claims 11-20	12-19
X	US 4 025 630 A (DREN ET AL) 24 May 1977 (1977-05-24) column 1, line 65 - column 2, line 65; compounds SP-111	12-19
X	WO 94/27533 A (UNIVERSITY OF MISSISSIPPI) 8 December 1994 (1994-12-08) claim 1	12-19
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

B document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2005

Date of mailing of the international search report

11/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2004/000458

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 933 363 A (ELSOHLY ET AL) 12 June 1990 (1990-06-12) claim 1 -----	12-19
X	US 4 381 399 A (OLSEN ET AL) 26 April 1983 (1983-04-26) claim 1 -----	12-19
X	DE 21 06 705 A1 (ARTHUR D. LITTLE, INC.) 26 August 1971 (1971-08-26) claims 1-5 -----	12-19
X	US 4 179 517 A (DIKSTEIN, SHABTAY ET AL) 18 December 1979 (1979-12-18) claim 9 -----	12-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH2004/000458

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004043946	A	27-05-2004	WO 2004043946 A1	27-05-2004
US 3941782	A	02-03-1976	NONE	
US 4025630	A	24-05-1977	NONE	
WO 9427533	A	08-12-1994	US 5389375 A	14-02-1995
			AT 237336 T	15-05-2003
			AU 689110 B2	26-03-1998
			AU 6915194 A	20-12-1994
			CA 2163363 A1	08-12-1994
			DE 69432527 D1	22-05-2003
			DE 69432527 T2	08-04-2004
			DK 752838 T3	11-08-2003
			EP 0752838 A1	15-01-1997
			JP 8510741 T	12-11-1996
			PL 311706 A1	04-03-1996
			WO 9427533 A1	08-12-1994
			US 5508037 A	16-04-1996
US 4933363	A	12-06-1990	NONE	
US 4381399	A	26-04-1983	AR 230443 A1	30-04-1984
			DK 379683 A	19-08-1983
			EP 0098291 A1	18-01-1984
			ES 8504165 A1	01-07-1985
			IE 54285 B1	16-08-1989
			IT 1200512 B	18-01-1989
			JP 58502149 T	15-12-1983
			WO 8302275 A1	07-07-1983
			ZA 8208462 A	28-09-1983
DE 2106705	A1	26-08-1971	CA 967971 A1	20-05-1975
			FR 2081512 A5	03-12-1971
			GB 1313977 A	18-04-1973
			JP 55018709 B	21-05-1980
US 4179517	A	18-12-1979	IL 48824 A	30-05-1980
			CA 1114828 A1	22-12-1981
			DE 2700340 A1	21-07-1977
			FR 2361383 A1	10-03-1978
			GB 1562972 A	19-03-1980
			JP 52113976 A	24-09-1977

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000458

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D311/80

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/043946 A (MALLINCKRODT INC; DUCHEK, JOHN, R) 27. Mai 2004 (2004-05-27) Anspruch 18; Beispiele 1-11,13 -----	1-11,20, 21
X	US 3 941 782 A (HARRIS ET AL) 2. März 1976 (1976-03-02) Ansprüche 11-20 -----	12-19
X	US 4 025 630 A (DREN ET AL) 24. Mai 1977 (1977-05-24) Spalte 1, Zeile 65 - Spalte 2, Zeile 65; Verbindungen SP-111 -----	12-19
X	WO 94/27533 A (UNIVERSITY OF MISSISSIPPI) 8. Dezember 1994 (1994-12-08) Anspruch 1 -----	12-19
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. März 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/04/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seelmann, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000458

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 933 363 A (ELSOHLY ET AL) 12. Juni 1990 (1990-06-12) Anspruch 1 -----	12-19
X	US 4 381 399 A (OLSEN ET AL) 26. April 1983 (1983-04-26) Anspruch 1 -----	12-19
X	DE 21 06 705 A1 (ARTHUR D. LITTLE, INC.) 26. August 1971 (1971-08-26) Ansprüche 1-5. -----	12-19
X	US 4 179 517 A (DIKSTEIN, SHABTAY ET AL) 18. Dezember 1979 (1979-12-18) Anspruch 9 -----	12-21

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000458

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004043946 A	27-05-2004	WO 2004043946 A1	27-05-2004
US 3941782 A	02-03-1976	KEINE	
US 4025630 A	24-05-1977	KEINE	
WO 9427533 A	08-12-1994	US 5389375 A	14-02-1995
		AT 237336 T	15-05-2003
		AU 689110 B2	26-03-1998
		AU 6915194 A	20-12-1994
		CA 2163363 A1	08-12-1994
		DE 69432527 D1	22-05-2003
		DE 69432527 T2	08-04-2004
		DK 752838 T3	11-08-2003
		EP 0752838 A1	15-01-1997
		JP 8510741 T	12-11-1996
		PL 311706 A1	04-03-1996
		WO 9427533 A1	08-12-1994
		US 5508037 A	16-04-1996
US 4933363 A	12-06-1990	KEINE	
US 4381399 A	26-04-1983	AR 230443 A1	30-04-1984
		DK 379683 A	19-08-1983
		EP 0098291 A1	18-01-1984
		ES 8504165 A1	01-07-1985
		IE 54285 B1	16-08-1989
		IT 1200512 B	18-01-1989
		JP 58502149 T	15-12-1983
		WO 8302275 A1	07-07-1983
		ZA 8208462 A	28-09-1983
DE 2106705 A1	26-08-1971	CA 967971 A1	20-05-1975
		FR 2081512 A5	03-12-1971
		GB 1313977 A	18-04-1973
		JP 55018709 B	21-05-1980
US 4179517 A	18-12-1979	IL 48824 A	30-05-1980
		CA 1114828 A1	22-12-1981
		DE 2700340 A1	21-07-1977
		FR 2361383 A1	10-03-1978
		GB 1562972 A	19-03-1980
		JP 52113976 A	24-09-1977